

MESTRADO INTEGRADO  
MEDICINA

# **Uveítes pediátricas: do diagnóstico ao tratamento**

Hugo José Gonçalves

**M**

2022



# Uveíte Pediátrica

## - Do Diagnóstico ao Tratamento -

ARTIGO ORIGINAL

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto

**Hugo José Barreiro Gonçalves**

hugogoncalves5398@gmail.com

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto



**Orientação: Dra. Carla Alexandra Freitas Zilhão**

Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto  
Coordenadora da Unidade de Reumatologia Pediátrica, Centro Hospitalar Universitário Porto  
Professora Auxiliar Convidada de Pediatria do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

**Coorientação: Prof. Doutora Liane Maria Correia Rodrigues da Costa Nogueira Silva**

Assistente Hospitalar de Pediatria, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto  
Professora Auxiliar de Pediatria do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

junho de 2022

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

**Assinatura do Estudante**

A handwritten signature in black ink that reads "Carla Zilly." with a period at the end.

**Assinatura da Orientadora**

A handwritten signature in black ink that reads "Jane Comêc." with a period at the end.

**Assinatura da Coorientadora**

**junho de 2022**

## Dedicatória

À minha família,

“It is not knowledge but the act of learning  
not possession but the act of getting there  
which grants the greatest enjoyment”

- Carl Friedrich Gaus

## **Agradecimentos**

Para a realização desta dissertação, recebi a colaboração de várias pessoas, sem as quais a conceção deste trabalho dificilmente seria possível. A todas elas um muito obrigado!

Em particular, um agradecimento muito especial à Dra. Carla Zilhão, que aceitou a orientação da dissertação e o fez com especial rigor e atenção. O entusiasmo constante e a sua disponibilidade, os conselhos e sugestões persistentes e as constantes revisões científicas a este trabalho foram fundamentais para a sua elaboração.

À Doutora Liane Correia, coorientadora da dissertação, agradeço pelas revisões da dissertação, pela ajuda na análise estatística e pela sua disponibilidade.

Ao Dr. Vasco Miranda e ao Dr. Sérgio Alves, deixo também um agradecimento especial pela sua importante contribuição na revisão científica desta dissertação bem como pelas sugestões que deram e que contribuíram positivamente para esta.

Aos meus pais e irmão, pelo apoio permanente durante estes 6 anos da minha vida académica, muito obrigado.

À Raquel, minha namorada e minha companheira de viagem nestes últimos anos, fundamental para o meu equilíbrio neste último ano, deixo a minha mais profunda gratidão.

## Resumo

**Introdução:** A uveíte é uma entidade nosológica que envolve inflamação em virtualmente qualquer localização intraocular, com manifestações muito heterogêneas, entre outros aspetos, em função da localização preferencial da inflamação. No caso particular da população pediátrica, as uveítes levantam grandes desafios no que concerne o diagnóstico e tratamento: são mais frequentemente assintomáticas ou oligossintomáticas e têm uma maior taxa de complicações oculares.

**Objetivos:** Caracterização das uveítes pediátricas em seguimento num hospital terciário do Norte de Portugal, relativamente à etiologia, manifestações clínicas, presença de complicações do processo inflamatório ocular e abordagem terapêutica utilizada.

**Metodologia:** Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os doentes com idade inferior a 18 anos, seguidos na consulta de Pediatria/Reumatologia Pediátrica do CMIN-CHUPorto, a quem foi estabelecido o diagnóstico de uveíte entre 2006 e 2021. Foram recolhidos dados demográficos, dados clínicos, dados relativos ao tratamento às complicações destes doentes.

**Resultados:** Foram incluídos 41 doentes, 23 (60,5%) do sexo feminino, com uma mediana (percentil 25-75) de idade à altura do diagnóstico de 8,0 (4,3-12,8) anos. Foram identificados 32 (78%) casos de uveíte anterior, 7 (17%) casos de panuveíte e 2 (5%) de uveíte intermédia. Dezoito uveítes eram assintomáticas e foram detetadas em rastreio oftalmológico programado por patologias sistémicas (67% artrite idiopática juvenil, AIJ), 18 uveítes foram sintomáticas e 2 casos foram diagnosticados pelo desenvolvimento de catarata. A etiologia mais frequente foi a uveíte associada à AIJ (43,9%), sobretudo AIJ oligoarticular anticorpos anti-nucleares (ANA) - positivos. Dos 41 doentes, 34 tiveram de introduzir um fármaco antirreumático modificador de doença e, destes, em 24 foi necessário um agente anti-TNF- $\alpha$ . Considerando o subgrupo de uveítes anteriores, as uveítes associadas à AIJ foram diagnosticadas mais precocemente (5,0 anos (3,0-10,5) vs. 9,0 anos (5,5-14,0),  $p=0,036$ ), em assintomáticos (71% vs. 23%,  $p=0,010$ ), tiveram uma instalação mais insidiosa (71% vs. 17%,  $p=0,004$ ) e associaram-se a maior necessidade de tratamento com anti-TNF- $\alpha$  (70% vs. 39%,  $p=0,027$ ). Identificaram-se complicações oculares da uveíte em 80,5% dos doentes.

**Conclusão:** A principal causa de uveíte pediátrica nesta amostra foi a uveíte associada à artrite idiopática juvenil, sobretudo do subtipo oligoarticular. Dentro das uveítes anteriores, as associadas à AIJ mostraram características distintas, como idade mais precoce ao diagnóstico e curso mais insidioso, com maior necessidade de recurso a fármacos antirreumáticos modificadores de doença de tipo biológico (anti-TNF- $\alpha$ ), para controlo da inflamação intraocular. Considerando o número de doentes que desenvolveu complicações da uveíte e o grande número de uveítes associadas a patologia sistémica, parece evidente a vantagem de uma abordagem conjunta por oftalmologia e reumatologia pediátrica no diagnóstico e orientação terapêutica da uveíte em idade pediátrica.

**Palavras-chave:** Uveíte pediátrica; Etiologia; Epidemiologia; Tratamento; *Outcomes* e Complicações

## Abstract

**Introduction:** Uveitis is a nosological entity that involves inflammation in virtually any intraocular location, with very heterogeneous manifestations, among other aspects, according to the preferential location of inflammation. Regarding the pediatric population, uveitis constitutes major challenges with respect to diagnosis and treatment: uveitis is more often asymptomatic or oligosymptomatic; symptoms may not be adequately verbalized; there is a higher rate of intraocular complications.

**Objectives:** Characterization of pediatric uveitis patients followed in a tertiary hospital in northern Portugal, concerning etiology, clinical manifestations, presence of intraocular complications and treatment.

**Methodology:** A retrospective study was conducted involving all patients, who were diagnosed with uveitis, under 18 years of age, followed in a Pediatrics/Pediatric Rheumatology outpatient clinic in CMIN-CHU Porto, between 2006 and 2021. Demographic, clinical, treatment and intraocular complications data were gathered from the clinical records.

**Results:** A total of 41 pediatric uveitis patients were enrolled, 23 females (60.5%), with a median age (25th percentile-75th percentile) at diagnosis of 8.0 years (4.3-12.8). 32 (78%) cases of anterior uveitis, 7 (17%) cases of panuveitis and 2 (5%) cases of intermediate uveitis were identified. Eighteen asymptomatic uveitis were detected in ophthalmologic screening scheduled for systemic pathologies (67% cases of juvenile idiopathic arthritis, JIA), 18 uveitis were symptomatic, and 2 cases were diagnosed by the development of cataracts. The most frequent cause of pediatric uveitis was uveitis associated with JIA (43.9%), particularly oligoarticular anti-nuclear antibodies (ANA) – positive JIA. Of the 41 patients, 34 needed a disease-modifying anti-rheumatic drug and 24 of these required an anti-TNF- $\alpha$ . Among the group of anterior uveitis, the uveitis associated with JIA was diagnosed earlier (5,0 years (3,0-10,5) vs. 9,0 years (5,5-14,0),  $p=0,036$ ), was most frequently diagnosed in asymptomatic patients (71% vs. 23%,  $p=0,010$ ), had a more insidious installation (71% vs. 17%,  $p=0,004$ ) and was associated with a greater use of anti-TNF- $\alpha$  treatment (70% vs. 39%,  $p=0,027$ ). Complications of uveitis were identified in 80.5% of the patients.

**Conclusion:** The main cause of pediatric uveitis in this sample was uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, namely the oligoarticular, anti-nuclear antibody (ANA)-positive subtype. Among the anterior uveitis subgroup, the uveitis associated with JIA had demonstrated a distinct pattern: its installation was more insidious, its diagnosis was made at earlier ages, there was a greater need of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (anti-TNF- $\alpha$ , in particular). Considering the number of patients with ocular complications from uveitis and the large number of uveitis associated with systemic pathology, the advantage of a combined approach of ophthalmology and pediatric rheumatology in the diagnosis and therapeutic management of uveitis in children seems evident.

**Keywords:** Pediatric uveitis; Etiology; Epidemiology; Treatment; *Outcomes* and Complications

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

**SUN** – Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group

**AJ** – Artrite idiopática juvenil

**TINU** – Nefrite tubulointersticial e uveíte

**UAIJ** – Uveíte associada à artrite idiopática juvenil

**DMARD** - Disease-modifying anti-rheumatic drugs

**ANA** – Anticorpos antinucleares

**ILAR** - *International League Against Rheumatism*

**NTI** – Nefrite tubulo-intersticial

**MTX** – Metotrexato

**ETN** – Etanercept

**ADA** - Adalimumab

**AZA** – Azatioprina

**TCZ** - Tocilizumab

**IFX** – Infliximab

**GOLI** – Golimumab

**CyA** – Ciclosporina A

## Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	i
<b>Resumo</b> .....	ii
<b>Abstract</b> .....	iii
<b>Lista de Siglas e Abreviaturas</b> .....	iv
<b>Lista de Tabelas</b> .....	vi
<b>Introdução</b> .....	1
<b>Material e Métodos</b> .....	5
<b>Resultados</b> .....	8
<b>Caracterização Clínica</b> .....	8
<b>Abordagem Terapêutica</b> .....	9
<b>Discussão</b> .....	11
<b>Conclusão</b> .....	15
<b>Apêndice 1</b> – Tabela comparativa da caracterização clínica e abordagem terapêutica das uveítes pediátricas seguidas no CMIN/CHU Porto e em diferentes centros mundiais .....	19
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	20

## Lista de Tabelas

<b>Tabela I</b> - Características clínicas gerais e abordagem terapêutica dos doentes com uveíte pediátrica, seguidos no CMIN-CHUPorto, em conjunto e separados por sexo. ....	16
<b>Tabela II</b> – Descrição das complicações intraoculares de todos os doentes com uveíte pediátrica, seguidos no CMIN-CHUPorto. ....	17
<b>Tabela III</b> - Comparação das características clínicas e abordagem terapêutica das uveítes anteriores de etiologia UAIJ e de outras causas .....	18

## Introdução

À luz do conhecimento atual, a uveíte é uma entidade nosológica que envolve inflamação em virtualmente qualquer localização intraocular, embora, histórica e etimologicamente, a sua definição corresponda a inflamação circunscrita à úvea (íris, corpo ciliar, coroide) <sup>1</sup>.

Em termos de nomenclatura, a classificação do *Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group* (SUN) é a mais utilizada, e classifica as uveítes relativamente a 4 aspetos: (a) localização anatómica, (b) forma de instalação, (c) a duração e (d) padrão de evolução <sup>2</sup>.

Em relação à anatomia, classifica-se como uveíte anterior quando o local primário de inflamação é a câmara anterior (que inclui a irite, a iridociclite e a ciclite anterior); uveíte intermédia quando ocorre primariamente no vítreo (que inclui a *pars planitis*, a ciclite posterior e a hialite); uveíte posterior quando o atingimento primário de inflamação é a retina ou a coroide (que inclui a coroidite, a coriorretinite, a retinocoroidite, a retinite e a neurorretinite); e panuveíte quando a inflamação atinge virtualmente toda a região intraocular, desde a câmara anterior até à retina e coroide <sup>2</sup>.

Em relação à forma de instalação da doença, distinguem-se uveítes de início súbito e de início insidioso.

De acordo com a duração da doença, classifica-se como uveíte limitada ou persistente, se a duração for inferior ou superior a 3 meses, respetivamente.

Relativamente ao padrão de evolução da doença, as uveítes podem ser classificadas como agudas, se se apresentam como episódios de início súbito e duração limitada, como uveítes recorrentes, se ocorrem episódios repetidos separados por períodos de inatividade sem tratamento superiores a 3 meses, ou como uveítes crónicas, se existe uveíte persistente com recorrência menos de 3 meses após descontinuação da terapêutica <sup>2</sup>.

As uveítes constituem uma causa de morbidade oftálmica com manifestações muito heterogéneas. As manifestações oculares predominantes variam em função da localização preferencial da inflamação intraocular. As uveítes anteriores associam-se mais frequentemente com dor ocular, fotofobia e olho vermelho, enquanto que as uveítes intermédias e posteriores se associam mais frequentemente com visão turva, midesópsias, fotopsias e défice de acuidade visual <sup>1</sup>.

No caso particular das uveítes pediátricas, levantam-se grandes desafios no que diz respeito ao diagnóstico e orientação terapêutica atempada. Por um lado, grande parte destas são assintomáticas ou oligossintomáticas, e, mesmo sendo sintomáticas, os sintomas podem não ser verbalizados adequadamente; por outro, são uveítes que se associam a complicações exclusivas desta faixa etária, e que podem comprometer a visão futura do indivíduo, referindo-se a título de exemplo a ambliopia <sup>3</sup>.

Em termos de etiologia, as principais causas são a uveíte idiopática e a uveíte associada à artrite idiopática juvenil (AIJ), sendo variável a prevalência relativa atribuída a cada uma destas formas pelos estudos existentes <sup>4-10</sup>.

Em idade pediátrica, a avaliação e estudo etiológico de uma uveíte deve incluir 3 importantes etapas <sup>11, 12</sup>. Em primeiro lugar, deve ser sempre excluída a existência de síndromes mascarados, uma vez que, apesar de raros, podem surgir associados a neoplasias, sobretudo retinoblastomas, neuroblastomas, leucemias e linfomas, que, pela sua gravidade, carecem de deteção e abordagem terapêutica urgentes <sup>12</sup>. A etapa seguinte passa pela exclusão das causas infecciosas, priorizando as mais frequentes como a uveíte associada a *Toxoplasma*, *Toxocara*, *Bartonella*, tuberculose, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus herpes-simplex e vírus da imunodeficiência humana. Por fim, a terceira etapa envolve o estudo de causas sistémicas, das quais se destacam as doenças inflamatórias crónicas que se podem associar a inflamação intraocular <sup>11</sup>, salientando-se que, em comparação com a população adulta, a proporção de doentes que desenvolve uveíte em idade pediátrica e apresenta uma doença sistémica subjacente é consideravelmente superior (71% versus 55%, respetivamente) <sup>3</sup>. Deste modo, a investigação etiológica deve ser levada a cabo de forma exhaustiva, para otimizar a avaliação diagnóstica, o estabelecimento do prognóstico e adequar a abordagem terapêutica.

A anamnese deve incluir a avaliação da presença de queixas musculoesqueléticas e rigidez matinal (que aumentam a suspeita de uma uveíte associada à AIJ (UAIJ)), úlceras orais ou genitais (que aumentam a suspeita de uma uveíte associada à Doença de Behçet), queixas respiratórias, lesões cutâneas e/ou organomegalias/linfadenopatias (que podem aumentar a suspeita sobre uma doença granulomatosa) e sintomas gastrointestinais (que se podem associar a doença inflamatória intestinal) <sup>13</sup>.

Relativamente à topografia de predomínio da inflamação, sabe-se que a uveíte anterior se associa mais frequentemente a AIJ, a nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU) e a uveíte associada a HLA-B27; a *pars planitis*, o protótipo da uveíte intermédia, associa-se com maior frequência a esclerose

múltipla e a sarcoidose e as uveítes posteriores/panuveítes associam-se com maior frequência a doença de Behçet e a sarcoidose, assim como múltiplas etiologias infecciosas <sup>11, 14</sup>.

No que à terapêutica da uveíte pediátrica diz respeito, os grandes objetivos incluem o atingimento de remissão sustentada, com preservação da visão e a ausência de necessidade de corticosteroides, mas que quando necessários se pretende sempre que sejam usados nas menores doses e durante o menor tempo possíveis.

Relativamente à definição de inatividade da uveíte não existe consenso, existindo diferentes critérios<sup>15</sup>. O *American College of Rheumatology* considera uma uveíte controlada na presença de um grau SUN < 1+, na ausência de complicações<sup>16</sup>. O *Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood* assume uma uveíte inativa após 6 meses de início de tratamento (*on medication*) ou 3 meses desde a descontinuação terapêutica (*off medication*) na ausência de células na câmara anterior, edema do disco, edema macular, score SUN para opacificação vítrea inferior a 0,5+ e pontuação de 0 mm na escala analógica visual, avaliada por oftalmologista, de acordo com critérios adaptados da uveíte associada a UAIJ <sup>17</sup>.

A terapêutica a instituir é sempre determinada pela etiologia. No caso das uveítes infecciosas, o tratamento vai depender do microrganismo envolvido. No caso das uveítes não infecciosas, a escolha da terapêutica a aplicar é mais complexa, embora pareça consensual uma abordagem por patamares (*stepwise*), com início pela corticoterapia e, caso necessário, escalada para a introdução de fármacos antirreumáticos modificadores de doença, *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD), sejam eles convencionais ou biológicos <sup>14, 18, 19</sup>. Salienta-se, no entanto, que as uveítes intermédias e posteriores não devem ser tratadas com corticoterapia tópica, uma vez que a penetração destes fármacos no segmento posterior é reduzida, devendo nestes casos ser instituída a corticoterapia sistémica ou, eventualmente, injeções peri-oculares, subtenonianas ou intraoculares de corticosteroides <sup>12, 18</sup>. Por outro lado, a subida de patamares terapêuticos, sobretudo para DMARD biológicos, deve ter em conta o facto destas uveítes poderem estar associadas a doenças desmielinizantes, com potencial não negligenciável de exacerbação após a introdução de um anti-TNF- $\alpha$  <sup>20</sup>.

A ocorrência de complicações associadas às uveítes parece ser também mais prevalente na população pediátrica do que na adulta. Estima-se que até cerca de 35% das crianças desenvolva complicações, embora alguns estudos reportem prevalências superiores (até 80%), sendo as mais frequentes a catarata, glaucoma, queratopatia em banda, sinéquias, edema macular, edema do disco ótico e descolamento da retina <sup>12, 21, 22</sup>.

Os trabalhos existentes relativamente à caracterização das uveítes em idade pediátrica, tal como acima descrito, apresentam várias inconsistências e disparidades, demonstrando a necessidade de realização de mais estudos, idealmente prospetivos, de forma a compreender melhor as particularidades da doença nesta faixa etária e otimizar a sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

No presente trabalho, pretende-se efetuar uma caracterização das uveítes pediátricas (diagnosticadas até aos 18 anos de idade), em seguimento num hospital terciário da região norte de Portugal, relativamente à sua etiologia, manifestações clínicas, presença de complicações e abordagem terapêutica utilizada.

## Material e Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva dos registos clínicos de 41 doentes, com idade inferior a 18 anos, seguidos na consulta de Pediatria/Reumatologia Pediátrica do CMIN-CHUPorto, a quem foi estabelecido o diagnóstico de uveíte entre 2006 e 2021.

Todos os doentes incluídos eram avaliados periodicamente na consulta de Reumatologia Pediátrica e, a maioria, mantinha também seguimento na consulta de Oftalmologia do CHUPorto (3 doentes eram seguidos noutros hospitais).

Foram recolhidos dados demográficos (género, data de nascimento), dados clínicos relativos ao diagnóstico de uveíte (data do diagnóstico, tempo de evolução de sintomas até ao diagnóstico, sintomatologia oftalmológica e extra-oftalmológica, dados da avaliação oftalmológica, estudo analítico de autoimunidade, incluindo seropositividade para anticorpos antinucleares (ANA) (considerado positivo para títulos iguais ou superiores a 1:80), expressão HLA-B27, serologias (*Toxoplasma*, *Herpes simplex vírus* e *Herpes zoster vírus*)), terapêuticas utilizadas e complicações registadas durante o período de seguimento. Foi utilizada a classificação SUN para as uveítes<sup>2</sup>. A ocorrência de diferentes episódios de uveíte em olhos diferentes no mesmo indivíduo foi considerada pelos autores como uveítes bilaterais.

Nos casos de uveíte associados ao diagnóstico de AIJ foi considerada a classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), de 2001, para classificar a AIJ em subtipo sistémica, oligoarticular, poliartrite FR-negativo, poliartrite FR-positivo, artrite psoriática, artrite relacionada com entesite, artrite indiferenciada<sup>23</sup>.

Foi considerado o diagnóstico de TINU para todos os casos definitivos ou prováveis, de acordo com as definições publicadas em 2001, no artigo de revisão de Mandeville *et al*<sup>24</sup>. A TINU compreende um atingimento nefrológico e oftalmológico. O atingimento nefrológico típico corresponde a uma nefrite tubulo-intersticial (NTI), que cursa tipicamente com (1) diminuição da função renal, (2) alterações urinárias, nomeadamente elevação da  $\beta$ 2-microglobulina urinária, proteinúria de baixo grau, piúria, hematúria e presença de cilindros leucocitários numa urina estéril e (3) manifestações sistémicas, como febre, exantema, perda ponderal e anorexia, com duração igual ou superior a 2 semanas, associadas a alterações laboratoriais como anemia, alteração da função hepática, eosinofilia e elevação da velocidade de sedimentação. A uveíte típica associada à TINU é a uveíte anterior bilateral sintomática, com ou sem envolvimento intermédio ou posterior, que ocorre desde 2 meses antes até 12 meses após a apresentação nefrológica. São consideradas uveítes atípicas associadas a TINU todas as que são unilaterais ou que, relativamente à localização da

inflamação, são exclusivamente intermédias ou posteriores <sup>24</sup>. Portanto, o diagnóstico de TINU considera-se confirmado quando se reúnem os 3 critérios clínicos de NTI (ou quando existe evidência anatomopatológica de NTI) e há clínica compatível com uma uveíte típica. Considera-se TINU provável se existir evidência anatomopatológica de NTI associada a uveíte atípica ou se a NTI for diagnosticada clinicamente, embora não cumprindo os 3 critérios referidos acima, associada a uveíte típica <sup>24</sup>.

Na presença de uma uveíte hiperaguda não associada ao diagnóstico de uma espondiloartropatia, doença inflamatória intestinal ou artrite reativa, mas com expressão HLA-B27, considerou-se o diagnóstico de uveíte associada a HLA-B27.

Considerou-se uveíte associada à doença de Behçet, sarcoidose ou vasculite, nos casos de atingimento oftalmológico de pacientes que apresentavam os critérios *Paediatric Behçet's Disease* para doença de Behçet pediátrica <sup>25</sup>; que cumpriam manifestações clínicas, radiológicas e histológicas compatíveis com diagnóstico de sarcoidose, depois de excluídas outras causas de uveíte granulomatosa (como infeções, imunodeficiências primárias e outras doenças sistémicas granulomatosas, como é o caso da granulomatose eosinofílica com poliangéite e a granulomatose com poliangéite) <sup>26, 27</sup>; ou que cumpriam os critérios da *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society* (EULAR/PReS) para vasculites <sup>28</sup>, respetivamente.

Foi admitido o diagnóstico de uveíte simpática perante uma inflamação intraocular bilateral que se seguiu a traumatismo ocular, com carácter agudo ou insidioso <sup>29</sup>.

O diagnóstico de uveíte infecciosa foi considerado quando havia um conjunto de manifestações clínicas, serológicas e imagiológicas compatíveis com as etiologias infecciosas associadas a desenvolvimento de uveíte.

Na ausência de critérios inclusivos para as diferentes etiologias supracitadas, e na ausência de identificação de causa infecciosa para a uveíte, os casos foram classificados como uveíte pediátrica idiopática.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHU Porto e do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, tendo sido obtido o consentimento informado dos pacientes/responsáveis legais, bem como garantido o anonimato de todos os dados analisados.

A análise estatística descritiva foi realizada com recurso ao SPSS® software, versão 27 (SPSS, Inc., Chicago, IL). A dispersão de variáveis contínuas é apresentada como mediana e percentis 25 e 75 (P25-P75). Foram utilizados testes Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas e testes

qui-quadrado para comparação entre proporções de variáveis categóricas. Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p$  inferiores a 0,050.

## Resultados

Foram incluídos 41 doentes, dos quais 23 (56%) são do sexo feminino, com uma idade mediana (P25-P75) ao diagnóstico de 8,0 (4,3-12,8) anos. A idade ao diagnóstico foi inferior no sexo feminino (5,5 (4,0-13,3) vs. 10,0 (5,8-11,3)) mas a diferença não é estatisticamente significativa.

Na tabela I é apresentada a caracterização clínica dos doentes incluídos e o resumo da abordagem terapêutica efetuada.

### Caracterização Clínica

Dos doentes incluídos, 28 (68%) apresentaram uveíte bilateral e 13 (32%) uveíte unilateral, o que representa 69 olhos afetados. A proporção de uveítes bilaterais foi superior no sexo feminino (83% vs 50%,  $p=0.026$ ).

Relativamente à apresentação clínica, 18 (47%) casos foram diagnosticados no contexto de rastreio de atingimento oftalmológico de patologia sistémica, encontrando-se os doentes assintomáticos. Dos restantes casos, 18 (47%) foram diagnosticadas em contexto sintomático (17 com olho vermelho e fotofobia, 1 com miodesópsias), 2 foram diagnosticadas na sequência de complicações (presença de catarata). Não havia informação disponível quanto ao contexto do diagnóstico em 3 casos.

Relativamente à classificação SUN, de acordo com a localização, identificaram-se 32 (78%) uveítes anteriores, 7 (17%) panuveítes e 2 (5%) casos de uveíte intermédia. Não foram identificadas uveítes posteriores. A proporção de uveítes anteriores foi superior no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino (87% vs 67%,  $p=0.029$ ). Em relação à forma de instalação da uveíte, 21 (57%) dos casos tiveram instalação insidiosa e 16 (43%) instalação súbita. Relativamente à duração da uveíte, 29 (78%) dos casos eram uveítes persistentes e 8 (22%) limitadas. Quanto ao padrão de evolução da doença, 20 (54%) revelaram curso crónico, 8 (22%) curso recorrente e 9 (24%) curso agudo. Não havia informação disponível acerca da classificação SUN quanto ao início, duração e forma de instalação em 4 doentes.

Relativamente à etiologia, dos 41 casos, 18 (44%) eram UAIJ (13 do subtipo oligoarticular, das quais 11 ANA-positivos); 2 do subtipo artrite psoriática, 2 do subtipo artrite relacionada com entesite e 1 do subtipo poliarticular FR-negativo); 12 (29%) eram uveítes idiopáticas; 3 (7%) eram TINU; 2 (5%) eram *pars planitis*; 1 (2%) uveíte associada a sarcoidose; 1 (2%) uveíte associada a vasculite hipocomplementémica; 1 (2%) uveíte associada a doença de Behçet; 1 (2%) uveíte anterior aguda associada a HLA-B27; 1 (2%) uveíte simpática e 1 (2%) uveíte de etiologia infecciosa (tuberculose ocular).

A expressão HLA-B27 foi pesquisada em 19 dos 41 doentes, tendo sido detetada a sua expressão em 3 (15,8%) dos 19 pacientes testados. Destes, 2 eram sintomáticos e foram diagnosticados por estudo de olho vermelho e fotofobia.

Vinte e quatro (65%) doentes apresentavam manifestações extra-oftalmológicas.

A presença de complicações da uveíte foi pesquisada e contabilizada individualmente em cada olho e ocorreu em 32 (80%) doentes, sendo que a maioria (67,5%) teve 2 ou mais complicações. A mediana (P25-75) do número de complicações foi de 2,0 (1,0-4,0), semelhante entre os sexos. As complicações mais frequentes foram a formação de pigmento capsular (34 olhos), a existência de precipitados queráticos (23 olhos), a formação de sinéquias posteriores (20 olhos), o défice de acuidade visual (18 olhos com acuidade visual inferior a 8/10, dos quais 7 com hipovisão < 4/10) e a opacificação do cristalino (13 olhos). A descrição de todas as complicações pode ser consultada na Tabela II.

Na Tabela III são considerados apenas os casos de uveíte anterior e é apresentada a comparação do grupo de UAIJ com o grupo de outras etiologias. Verificou-se que no grupo com UAIJ, a idade ao diagnóstico era significativamente inferior (5,0 (3,0-10,5) vs. 9,0 (5,5-14,0),  $p=0,036$ ), com maior frequência o diagnóstico ocorreu ainda em fase assintomática, no contexto de rastreio (71% vs. 23%,  $p=0,010$ ) e com uma maior proporção de casos, apresentou uma instalação insidiosa de doença (71% vs. 17%,  $p=0,004$ ), comparativamente com os restantes casos de uveíte anterior de outras etiologias. Não se encontraram diferenças no que respeita ao número de complicações oculares.

### **Abordagem Terapêutica**

Não foi possível aceder aos registos clínicos relativos a estratégias terapêuticas em 1 dos doentes incluídos no estudo. Dos restantes, 39 (98%) iniciaram corticoterapia tópica e/ou sistémica após o diagnóstico.

À data do diagnóstico da uveíte, 9 doentes já se encontravam sob DMARD para tratamento de manifestações extra-oftalmológicas: 7 doentes sob metotrexato (MTX); 1 doente sob MTX e DMARD biológico (etanercept (ETN) após *switch* de adalimumab (ADA)), e 1 caso sob corticoterapia sistémica, azatioprina (AZA) e colchicina. Há ainda a registar 1 caso de *pars planitis*, detetada após resolução da inflamação ocular, que não iniciou terapêutica sistémica ou tópica para esse efeito.

Do grupo de 7 doentes previamente tratado com MTX, 1 doente resolveu a inflamação com corticoide tópico, sendo que os outros 6 necessitaram de anti-TNF- $\alpha$  (4 iniciaram infliximab (IFX), 2 iniciaram ADA).

Num dos doentes com UAIJ (subtipo artrite relacionada com entesite), sob terapêutica com DMARD biológico para controlo das manifestações extra-oftalmológicas (ETN após ADA, por falência primária do tratamento da AIJ), optou-se pelo *switch* de ETN para golimumab (GOLI).

Num paciente com panuveíte associada à doença de Behçet, previamente sob terapêutica com DMARD convencional (AZA), decidiu-se escalar terapêutica com introdução de anti-TNF- $\alpha$  (IFX).

Dos restantes 30 doentes, 5 resolveram a inflamação após corticoterapia, mas em 25 (83%) foi necessário escalar a terapêutica para DMARD convencional (23 iniciaram MTX, 1 ciclosporina A (CyA) e 1 azatioprina (AZA)). Em 16 (64%) destes 25 doentes, pela persistência da inflamação intraocular, foi necessário iniciar terapêutica com DMARD biológico do grupo anti-TNF- $\alpha$  (9 iniciaram ADA e 5 IFX).

Relativamente à comparação da abordagem terapêutica nos casos de uveíte anterior associados e não associados a AIJ (Tabela II), verificou-se que nos casos de UAIJ foi mais frequente a necessidade de escalada terapêutica para anti-TNF- $\alpha$  (70% vs 39%,  $p=0,027$ ). Relativamente ao número de estratégias terapêuticas utilizadas, a mediana (P25-P75) parecia tender a ser superior nas UAIJ (3,0 (2,5-3,0) vs 2,0 (2,0-3,0),  $p=0,062$ ) mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em resumo, houve necessidade de iniciar um DMARD biológico em 24 (60%)doentes. Todos fizeram pelo menos 1 anti-TNF- $\alpha$ . Destes, 17 fizeram exclusivamente 1 anti-TNF- $\alpha$  (7 IFX e 10 ADA), 5 fizeram *switch* entre IFX e ADA (4 dos quais por falência primária e 1 por falência secundária à produção de anticorpos neutralizantes); 1 doente fez múltiplos DMARD biológicos (IFX, ADA, tocilizumab (TCZ) e GOLI – *switch* de IFX para ADA por reação de hipersensibilidade durante a infusão, de ADA para TCZ por falência secundária à produção de anticorpos e de TCZ para GOLI por falência primária ao TCZ); e 1 doente, previamente tratado com ADA e TCZ, iniciou GOLI para cobertura do atingimento oftalmológico.

Na nossa amostra, a maioria dos doentes (65%) manteve DMARD para controlo da uveíte durante pelo menos 2 anos. Destes, 12 (46%) não desenvolveram recidiva nos primeiros 2 anos, sendo que os restantes demoraram uma mediana de 7,5 (4,0 - 15,0) meses até desenvolver a primeira recidiva. Em 22 pacientes foi possível atingir remissão durante 2 anos consecutivos e iniciar redução dos DMARD, mas apenas 3 (14%) toleraram redução da terapêutica, mantendo-se sem recidivas. Daqueles que necessitaram de anti-TNF- $\alpha$  (isolado ou em associação) para controlo da uveíte, apenas 1 (5,3%) conseguiu suspender o anti-TNF- $\alpha$  com sucesso e manteve remissão após cerca de 6 anos e 5 meses

## Discussão

No presente estudo de caracterização de uma amostra de casos de uveítes, em idade pediátrica, seguidas num hospital terciário de referência da região Norte do país, verificou-se que as principais etiologias correspondiam a UAIJ (44%), sobretudo de subtipo oligoarticular, seguida de casos de natureza idiopática (29%). Dentro das uveítes anteriores, o tipo mais frequente, observou-se que as UAIJ apresentaram uma forma de instalação mais insidiosa que as restantes, foram diagnosticadas mais precocemente e correspondiam a casos em que foi necessário recorrer a DMARD biológicos com maior frequência, para conseguir controlo da inflamação intraocular.

Em Portugal, há poucos registos epidemiológicos sobre a uveíte pediátrica, e os autores não têm conhecimento de nenhuma outra publicação que tenha efetuado uma análise semelhante da caracterização da apresentação e evolução clínica, oftalmológica e extra-oftalmológica, dos doentes, da presença e tipo de complicações, e da terapêutica instituída. No entanto, em 2021, foi publicado um estudo de um centro português, em que era apresentada a comparação da uveíte não infecciosa pediátrica com a da população adulta, tendo sido incluídos 53 doentes em idade pediátrica <sup>30</sup>.

Uma revisão extensa da literatura permitiu identificar estudos epidemiológicos acerca das uveítes pediátricas realizados noutros países, europeus e não europeus. Para facilitar a comparação da caracterização da nossa amostra com a destes estudos, no Apêndice I é apresentado um resumo das principais características clínicas e terapêuticas dos diversos estudos encontrados.

No presente estudo, a UAIJ foi a mais prevalente, dentro das causas não infecciosas de uveíte, seguida da uveíte idiopática. A distribuição das diferentes etiologias de uveíte é muito variável nos diferentes estudos existentes, com alguns a reportar como mais frequente a UAIJ <sup>5, 6, 10</sup> e outros a uveíte idiopática <sup>4, 8, 9</sup>. Curiosamente, os estudos que apresentam a uveíte idiopática como causa mais prevalente são maioritariamente de países não europeus (EUA, Coreia do Sul), o que poderá traduzir alguma diferença na distribuição epidemiológica da uveíte pediátrica a nível mundial. De referir que Latif *et al*, num estudo epidemiológico realizado no Egito, identificou a uveíte infecciosa como a causa mais prevalente de uveíte pediátrica <sup>7</sup>.

Na nossa amostra, reportamos sobretudo uveítes anteriores e panuveítes, e apenas 2 uveítes intermédias. Estes achados são concordantes com a maioria das séries, que apontam a uveíte anterior como a localização mais frequente para a uveíte pediátrica <sup>4, 6, 9, 10</sup>. Não foram

identificadas quaisquer uveítes posteriores na nossa amostra. As uveítes posteriores associam-se mais frequentemente a causas infecciosas, cujo tratamento é dirigido ao agente etiológico mais provável e, por isso, a referência para a Reumatologia Pediátrica é menos comum, traduzindo um possível viés na contabilização deste tipo de uveítes.

A maioria das uveítes descritas apresentou um carácter crónico ou recorrente, o que também é coincidente com todos os outros estudos epidemiológicos da uveíte pediátrica, e provavelmente traduz a associação com patologias inflamatórias sistémicas, que também apresentam um curso recorrente-crónico, muitas vezes com necessidade de intervenção terapêutica com DMARD biológicos para o seu controlo <sup>4, 6-10</sup>.

A localização da uveíte é particularmente relevante para delinear a estratégia terapêutica, o que justifica que a maioria dos casos, com uveíte anterior, tenha iniciado corticoterapia tópica associada a cicloplégicos.

A abordagem terapêutica efetuada no nosso centro está de acordo com as recomendações internacionais para esta patologia, que se baseia numa abordagem por patamares. Nas situações em que a corticoterapia não é suficiente para controlar a inflamação, ou quando se verifica recaída durante o seu desmame, não permitindo a sua suspensão, está recomendado o início de um DMARD.

O MTX é geralmente o primeiro fármaco a ser usado, pelo seu bom perfil de eficácia/segurança, embora alguns autores defendam a utilização de micofenolato mofetil no caso de as queixas serem exclusivamente oftalmológicas <sup>14, 31, 32</sup>. No caso de não ter sido atingido um controlo inflamatório satisfatório, avança-se para um patamar terapêutico superior, que inclui a administração de DMARD biológicos <sup>14, 31, 32</sup>, sendo os anti-TNF- $\alpha$  a primeira escolha. Salienta-se a relevância da manutenção do DMARD convencional na subida de patamar terapêutico, particularmente na diminuição do risco de formação de anticorpos neutralizantes anti-DMARD biológicos, otimizando o potencial terapêutico destes últimos <sup>33, 34</sup>. Na realidade, a *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)* sugere também o início de um anti-TNF- $\alpha$  em indivíduos ainda não submetidos a terapêutica com MTX mas que se apresentam com doença severa (score SUN > 1+ na câmara anterior ou presença de complicações da uveíte ao diagnóstico) <sup>34</sup>, tal como reportado num dos indivíduos desta série.

O ADA é o agente anti-TNF- $\alpha$  indicado como primeira linha (e o único aprovado para este efeito pela *European Medicines Agency*) para tratamento de uveíte pediátrica refratária aos DMARD convencionais. No caso de falência terapêutica, sugere-se a alteração para outro anti-TNF- $\alpha$ , de forma *off-label* (como IFX ou GOL) <sup>11</sup>.

Dentro dos DMARD biológicos *off-label*, o IFX é a alternativa mais usada, uma vez que existe uma maior evidência da sua eficácia. Na metanálise publicada em 2021 acerca da utilização dos diferentes anti-TNF- $\alpha$  no tratamento das uveítes pediátricas, Maccora *et al* conclui que a eficácia avaliada pela resposta após introdução do fármaco era de cerca de 86% para o ADA, seguida de 68% para o IFX e de 36% para o ETN <sup>35</sup>.

Relativamente ao GOLI, outro anti-TNF- $\alpha$  que parece oferecer benefício no controlo de uveíte refratária associada à AIJ : William *et al* reportou uma diminuição da inflamação ocular em 2 dos 3 pacientes avaliados <sup>36</sup> e Lanz *et al* reportou diminuição imediata da inflamação intraocular em 8 de 10 pacientes e remissão completa prolongada da inflamação em 4 de 10 pacientes <sup>37</sup>. Foi também demonstrado aparente benefício da sua utilização em uveítes imunomediadas de diversas etiologias, nomeadamente em uveítes anteriores e panuveítes associadas a sarcoidose e a doença de Behçet, numa população adulta. No entanto, ainda não existe evidência acerca da sua utilização na população pediátrica para este objetivo <sup>38</sup>. Foi necessário o recurso a este DMARD em 2 casos desta amostra.

Na ausência de resposta às estratégias terapêuticas descritas anteriormente, o patamar seguinte carece ainda de evidência sustentada, sendo que o fármaco biológico mais utilizado para este efeito é o TCZ, um anticorpo monoclonal anti-IL6 <sup>39-42</sup>. Tappeiner *et al* apresenta resultados demonstrativos da eficácia da utilização do tocilizumab para o tratamento de UAIJ refratárias a múltiplos DMARD, incluindo pelo menos 1 anti-TNF- $\alpha$  (em 2012, supressão da uveíte em 2 de 3 doentes <sup>40</sup> e em 2016, supressão da uveíte em 10 de 17 e possibilidade de descontinuação em 7 de 17 doentes <sup>41</sup>). Calvo-Rio *et al* <sup>39</sup> divulga uma taxa de 79,2% de melhoria relativamente ao número de células presentes na câmara anterior após introdução de TCZ em 25 doentes com uveítes associadas a AIJ refratárias a DMARD convencionais e a DMARD biológicos. Num ensaio clínico de fase II, APPTITUDE, o TCZ falhou o *endpoint* primário proposto para avançar para ensaio de fase III, de resposta de mais de 7 doentes com UAIJ refratária a MTX e a anti-TNF- $\alpha$ , tendo sido obtida resposta em apenas 7 dos 21 doentes incluídos <sup>43</sup>. Apesar disto, Ramanam *et al* sugerem a utilização do TCZ para tratamento de UAIJ refratária a agentes anti-TNF- $\alpha$ , face à ausência de modalidades terapêuticas alternativas <sup>43</sup>. Esta estratégia terapêutica foi utilizada para 1 dos doentes do nosso estudo.

Existem ainda alguns casos reportados da utilização de abatacept, rituximab, canakinumab, anakinra e inibidores da JAK-2 <sup>44-48</sup>, entre outros, em casos de uveítes pediátricas refratárias aos restantes DMARD, mas a experiência com estes agentes é ainda mais escassa e não foram utilizados em nenhum dos doentes da nossa amostra.

Relativamente às estratégias terapêuticas usadas, consideramos o possível viés associado ao facto de se tratarem de pacientes seguidos na consulta de Reumatologia Pediátrica num centro hospitalar terciário, o que poderá associar-se a um maior número de casos graves e, consequentemente, uma maior taxa de doentes tratados com DMARDs biológicos.

Em termos de complicações oftalmológicas, identificámos a sua presença em cerca de 80% dos casos incluídos, sendo que as mais frequentes foram a formação de pigmento capsular, precipitados queráticos, sinéquias posteriores, défice de acuidade visual e opacificação do cristalino. Estes achados estão de acordo com o descrito na literatura<sup>22,49</sup>. Na verdade, a elevada associação da uveíte com complicações pode em parte ser explicada por algum atraso no diagnóstico e pela frequência com que as uveítes são assintomáticas ou oligossintomáticas em idade pediátrica.

A UAIJ, uma das principais causas de uveíte, distingue-se das restantes uveítes por ser mais frequentemente assintomática e por ter uma forma de instalação mais insidiosa (tal como reportado nesta série), daí que o rastreio de uveíte seja considerado obrigatório nas recomendações de abordagem desta patologia<sup>50,51</sup>. A periodicidade do rastreio é definida de acordo com o risco de uveíte: indivíduos de risco baixo a cada 12 meses; indivíduos de risco moderado a cada 6 meses e indivíduos de risco elevado a cada 3 meses, estando o risco relacionado com a sero-positividade ANA, a idade do indivíduo, a duração da AIJ e o subtipo de AIJ<sup>52</sup>. A implementação do rastreio oftalmológico em doentes com AIJ ajuda a explicar a idade precoce com que estes doentes foram diagnosticados.

O presente estudo reforça a associação frequente entre manifestações oftalmológicas e extra-oftalmológicas. Assim, é de extrema importância que após o diagnóstico de uveíte se mantenha um seguimento multidisciplinar dos doentes, entre Reumatologia Pediátrica e Oftalmologia, de forma a ser possível uma melhor gestão dos fármacos imunomoduladores usados e do controlo dos efeitos laterais associados, bem como das estratégias terapêuticas dos casos mais desafiantes<sup>53</sup>.

A natureza retrospectiva do estudo efetuado limita alguma da análise pretendida mas os autores consideram que o presente estudo contribui com dados relevantes para a caracterização da população pediátrica com uveítes. No entanto, no futuro, deve ser promovido o desenho e implementação de estudos prospetivos, abrangentes de caracterização detalhada da clínica e evolução a longo-prazo, dos doentes pediátricos com uveíte, de forma a otimizar a abordagem destes doentes e melhorar o seu prognóstico.

## Conclusão

No presente estudo, a maioria das uveítes pediátricas eram anteriores e, em relação à etiologia, a mais prevalente foi a UAIJ, em particular ao subtipo oligoarticular. Verificou-se que a idade de instalação, forma de apresentação e de instalação eram diferentes nas UAIJ, comparativamente às restantes uveítes anteriores de outras causas, com diagnóstico em idade mais precoces, sobretudo em contexto de rastreio, em fase assintomática, e com um curso mais insidioso. Estes resultados reforçam a importância do rastreio oftalmológico, em patologias de maior risco, como a AIJ, para o diagnóstico mais precoce e início de tratamento dirigido, numa fase anterior da evolução natural da doença.

Verificou-se ainda que mais de dois terços dos doentes desenvolveu complicações da uveíte, algo que já tem sido reportado por outros autores e reforça ainda mais a necessidade de diagnóstico e abordagem atempada, particularmente importante em idade pediátrica.

Além disto, considerando o grande número de doentes que apresenta manifestações extra-oftalmológicas, parece evidente a vantagem de uma abordagem conjunta por oftalmologia e reumatologia pediátrica no diagnóstico e orientação terapêutica da uveíte em idade pediátrica. Apenas desta forma e encetando esforços para que estudos longitudinais de seguimento de doentes com esta patologia sejam desenvolvidos, será possível contribuir significativamente para uma melhoria do prognóstico destes doentes.

**Tabela I - Características clínicas gerais e abordagem terapêutica dos doentes com uveíte pediátrica, seguidos no CMIN-CHUPorto, em conjunto e separados por sexo.**

	Sexo			p
	Todos n=41	Feminino n=23	Masculino n=18	
<b>CARATERIZAÇÃO CLÍNICA</b>				
Idade ao diagnóstico (anos)	8,0 (4,3-12,8)	5,5 (4,0-13,3)	10,0 (5,8-11,3)	0,459
Lateralidade				
<b>Bilateral</b>	28 (68,3%)	19 (82,6%)	9 (50,0%)	0,026
<b>Classificação SUN<sup>‡</sup></b>				
<b>Localização Anatômica</b>				0,029
Uveíte anterior	32 (78,0%)	20 (87,0%)	12 (66,7%)	
Uveíte Intermédia	2 (4,9%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	
Panuveíte	7 (17,1%)	1 (4,3%)	6 (33,3%)	
Uveíte Posterior	-	-	-	
<b>Forma de Instalação</b>				0,469
Insidiosa	21 (56,8%)	13 (61,9%)	8 (50,0%)	
Súbita	16 (43,2%)	8 (38,1%)	8 (50,0%)	
<b>Duração</b>				0,214
Persistente	29 (78,4%)	18 (85,7%)	11 (68,8%)	
Limitada	8 (21,6%)	3 (14,3%)	5 (31,3%)	
<b>Padrão de Evolução</b>				0,103
Aguda	9 (24,3%)	3 (14,3%)	6 (37,5%)	
Não Aguda	28 (75,7%)	18 (85,7%)	10 (62,5%)	
Recorrente	8 (21,6%)	5 (23,8%)	3 (18,8%)	
Crónica	20 (54,1%)	13 (61,9%)	7 (43,8%)	
<b>Contexto do Diagnóstico</b>				
Rastreio (uveíte assintomática)	18 (47,4%)	11 (50,0%)	7 (4,4%)	0,703
Uveíte Sintomática / Complicada	20 (52,6%)	11 (50,0%)	9 (56,3%)	
Olho Vermelho e Fotofobia	17 (44,7%)	9 (40,9%)	8 (50,0%)	
Miodesópsias	1 (2,6%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	
Catarata	2 (5,3%)	1 (4,5%)	1 (6,3%)	
<b>Etiologia</b>				
<b>UAIJ</b>	18 (43,9%)	12 (52,2%)	6 (33,3%)	0,166
<b>Uveíte idiopática</b>	12 (29,3%)	4 (17,4%)	8 (44,4%)	
<b>Outras causas</b>	11 (26,8%)	7 (30,4%)	4 (22,2%)	
Pars planitis	2 (4,9%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	
TINU	3 (7,3%)	2 (8,7%)	1 (5,6%)	
Uveíte associada a HLA-B27	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Sarcoidose	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	
Doença de Behçet	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	
Vasculite hipocomplementémica	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	
Uveíte simpática	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Infeciosa	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
<b>Complicações Oculares</b>	2,0 (1,0-4,0)	2,5 (1,8-5,0)	2,0 (0,5-3,5)	0,132
<b>Clínica Extra-oftalmológica</b>	24 (64,9%)	9 (60,0%)	6 (68,2%)	0,609
<b>ABORDAGEM TERAPÊUTICA</b>				
<b>Estratégias Terapêuticas</b>	3 (2,0-3,0)	3 (2,0-3,0)	3 (1,5-3,0)	0,766
<b>Introdução de DMARD convencional</b>	34 (85,0%)	21 (52,5%)	13 (32,5%)	0,194
<b>Introdução de anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	24 (60,0%)	14 (35,0%)	10 (25,0%)	0,896

UAIJ – Uveíte associada à artrite idiopática juvenil; TINU – Nefrite tubulointerstitial e uveíte; DMARD - *Disease-modifying anti-rheumatic drugs*  
Os valores apresentados são mediana(percentil 25-percentil 75) ou n (%).

<sup>‡</sup> De acordo com a nomenclatura do Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria<sup>2</sup>.

**Tabela II – Descrição das complicações intraoculares de todos os doentes com uveíte pediátrica, seguidos no CMIN-CHUPorto.**

<b>Complicações</b>	<b>n (%)</b>
Pigmento Capsular	34 (49,3)
Precipitados Queráticos	23 (33,3)
Sinéquias Posteriores	20 (29,0)
Défice de acuidade visual/ Hipovisão	18/7 (26,1/10,1)
Opacificação do Cristalino	13 (18,8)
Queratopatia em Banda	5 (7,2)
Edema Macular	2 (2,9)
Edema da Papila	2 (2,9)
Glaucoma	1 (1,4)

**Tabela III - Comparação das características clínicas e abordagem terapêutica das uveítes anteriores de etiologia UAIJ e de outras causas**

	Etiologias		p
	UAIJ n=17	Não-UAIJ n=14	
<b>CARATERIZAÇÃO CLÍNICA</b>			
Idade ao diagnóstico (anos)	5,0 (3,0-10,5)	9,0 (5,5-14,0)	0,036
Envolvimento ocular			
<b>Bilateral</b>	10 (55,6%)	10 (71,4%)	0,358
<b>Classificação SUN<sup>‡</sup></b>			
<b>Forma de Instalação</b>			0,004
Insidiosa	12 (70,6%)	2 (16,7%)	
Súbita	5 (29,4%)	10 (83,3%)	
<b>Duração</b>			0,793
Persistente	12 (70,6%)	9 (75,0%)	
Limitada	5 (29,4%)	3 (25,0%)	
<b>Padrão de Evolução</b>			0,154
Aguda	3 (17,6%)	5 (41,7%)	
Não Aguda	14 (82,4%)	7 (58,3%)	
Recorrente	6 (35,3%)	1 (8,3%)	
Crónica	8 (47,1%)	6 (50,0%)	
<b>Contexto do Diagnóstico</b>			
Rastreio (uveíte assintomática)	12 (70,6%)	3 (23,1%)	0,010
Uveíte Sintomática / Complicada	5 (29,4%)	10 (76,9%)	
<i>Olho Vermelho e Fotofobia</i>	4 (23,5%)	9 (69,2%)	
<i>Catarata</i>	1 (5,9%)	1 (7,7%)	
<b>Complicações Oculares</b>			
	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (0,0-6,0)	0,799
<b>ABORDAGEM TERAPÊUTICA</b>			
Estratégias Terapêuticas	3,0 (2,5-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,062
Introdução de DMARD convencional	16 (80,0%)	11 (84,6%)	0,726
Introdução de anti-TNF- $\alpha$	14 (70,0%)	5 (38,5%)	0,027

UAIJ – Uveíte associada à artrite idiopática juvenil; TINU – Nefrite tubulointersticial e uveíte; DMARD - *Disease-modifying anti-rheumatic drugs*

Os valores apresentados são mediana (percentil 25-percentil 75) ou n (%).

<sup>‡</sup> De acordo com a nomenclatura do Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria<sup>2</sup>.

## Apêndice 1 – Tabela comparativa da caracterização clínica e abordagem terapêutica das uveítes pediátricas seguidas no CMIN/CHUPorto e em diferentes centros mundiais

	Estudos Epidemiológicos de Outros Centros						
	CMIN/CHUPorto (2022) n=41	(Smith, J.A., <i>et al</i> ) EUA (2009) <sup>9</sup> n=527	(L.A.L. Clarke <i>et al</i> ) Suíça (2013) <sup>8</sup> n=79	(Paroli, M.P., <i>et al</i> ) Itália (2009) <sup>10</sup> n=257	(Morelle, G., <i>et al</i> ) França (2019) <sup>6</sup> n=147	(Shin, Y., <i>et al</i> ) Coreia do Sul (2021) <sup>4</sup> n=155	(Abd El Latif <i>et al</i> ) Egito (2019) <sup>7</sup> n=413
<b>CARATERIZAÇÃO CLÍNICA</b>							
Idade ao diagnóstico (anos)	8,0 (4,3-12,8)	9,4	9	8,54	7,4	13	7,8
Envolvimento ocular							
<b>Bilateral</b>	28 (68,3%)	399 (75,7%)	51 (64,6%)	173 (67,3%)	116 (79%)	75 (48,4%)	282 (68,3%)
<b>Classificação SUN<sup>‡</sup></b>							
<b>Localização Anatômica</b>							
Uveíte anterior	32 (78,0%)	235 (44,6%)		123 (47,9%)	137 (93,2%)	80 (51,6%)	112 (27,1%)
Uveíte Intermédia	2 (4,9%)	148 (28,1%)		50 (19,5%)	2 (1,4%)	10 (6,5%)	124 (30,0%)
Panuveíte	7 (17,1%)	68 (12,9%)		20 (7,8%)	7 (4,8%)	41 (26,5%)	100 (24,2%)
Uveíte Posterior	0 (0,0%)	76 (14,4%)		64 (24,9%)	1 (0,7%)	3 (1,9%)	77 (18,6%)
<b>Padrão de Evolução</b>							
<b>Aguda</b>	9 (24,3%)	52 (13,5%)	24 (30,4%)	23 (8,9%)		55 (35,3%)	112 (27,1%)
<b>Não Aguda</b>	28 (75,7%)	334 (86,5%)	55 (69,7%)	232 (90,2%)		60 (38,7%)	301 (72,9%)
<i>Recorrente</i>	8 (21,6%)	51 (13,2%)	7 (8,9%)	90 (35,0%)		23 (14,8%)	0 (0,0%)
<i>Crónica</i>	20 (54,1%)	283 (73,7%)	48 (60,8%)	142 (55,2%)		37 (23,9%)	301 (72,9%)
<b>Etiologia</b>							
<b>UAIJ</b>	18 (43,9%)	110 (21,1%)	18 (22,8%)	(19,9%)	91 (61,9%)	23 (14,8%)	27 (6,5%)
<b>Uveíte idiopática</b>	12 (29,3%)	152 (29,1%)	27 (34,2%)	(12,8%)	36 (24,5%)	101 (65,2%)	118 (28,6%)
<b>Pars planitis</b>	2 (4,9%)	90 (17,2%)	0 (0,0%)	(18,7%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>TINU</b>	3 (7,3%)	12 (2,3%)	0 (0,0%)	(1,0%)		2 (1,3%)	4 (1,0%)
<b>Uveíte associada a HLA-B27</b>	1 (2,4%)	7 (1,3%)	0 (0,0%)	(3,7%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Infeciosa</b>	1 (2,4%)	60 (11,5%)	24 (30,4%)	(3,1%)		1 (0,7%)	150 (36,3%)
<b>Outras</b>	4 (9,8%)	91 (17,4%)	10 (12,7%)	(12,9%)		28 (18,0%)	114 (27,6%)

Os valores apresentados são mediana (percentil 25-percentil 75) ou n (%).

<sup>‡</sup> De acordo com a nomenclatura do Standardization of Uveitis Nomenclature for Disease Classification Criteria<sup>2</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Duplechain A, Conrady CD, Patel BC, Baker S. Uveitis. StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
2. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. Sep 2005;140(3):509-16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
3. Harley's Pediatric Ophthalmology. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(11):1552-1552.
4. Shin Y, Kang J-M, Lee J, Lee CS, Lee SC, Ahn JG. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatric Rheumatology*. 2021/04/01 2021;19(1):48. doi:10.1186/s12969-021-00516-2
5. Leal I, Romao VC, Mano S, et al. A Non-Infectious Uveitis Multidisciplinary Clinic in a Tertiary Referral Center: Clinical Impact and Added Value. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:695-704. doi:10.2147/JMDH.S292981
6. Morelle G, Gueudry J, Uettwiller F, et al. Chronic and recurrent non-infectious paediatric-onset uveitis: a French cohort. *RMD Open*. 2019;5(2):e000933. doi:10.1136/rmdopen-2019-000933
7. Abd El Latif E, Fayez Goubran W, El Gemai E, et al. Pattern of Childhood Uveitis in Egypt. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(6):883-889. doi:10.1080/09273948.2018.1502325
8. L.A.L. Clarke YG-C, M. Hofer. Epidemiology of uveitis in children over a 10-year period. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013;31:633-637.
9. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. Aug 2009;116(8):1544-51, 1551 e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.002
10. Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, Pezzi PP. Uveitis in childhood: an Italian clinical and epidemiological study. *Ocul Immunol Inflamm*. Jul-Aug 2009;17(4):238-42. doi:10.1080/09273940802702561
11. Abdwani R. Challenges of childhood uveitis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. Dec 2009;9(3):247-56.
12. Chan NS, Choi J, Cheung CMG. Pediatric Uveitis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. May-Jun 2018;7(3):192-199. doi:10.22608/apo.2018116
13. Angeles-Han S. Drugs in pediatric uveitis [IUSG - International Uveitis Study Group - Webinar]. 2022. 05.03.2022.
14. Gupta A, Ramanan AV. Uveitis in Children: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. Jan 2016;83(1):71-7. doi:10.1007/s12098-015-1889-x
15. Solebo AL, Rahi JS, Dick AD, Ramanan AV, Ashworth J, Edelsten C. Areas of agreement in the management of childhood non-infectious chronic anterior uveitis in the UK. *Br J Ophthalmol*. Jan 2020;104(1):11-16. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313789
16. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. Aug 2018;77(8):1107-1117. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131
17. Foeldvari I, Klotsche J, Simonini G, et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). *Pediatric Rheumatology*. 2019/10/01 2019;17(1):66. doi:10.1186/s12969-019-0345-2
18. Cantarini L, Simonini G, Frediani B, Pagnini I, Galeazzi M, Cimaz R. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs*. Jan 2012;21(1):1-6. doi:10.1517/13543784.2012.636350
19. Choi J, Hawley DP, Ashworth J, Edelsten C, Bossuyt A. An update on the modern management of paediatric uveitis. *Br J Ophthalmol*. Dec 2019;103(12):1685-1689. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314212

20. Abraham A, Nicholson L, Dick A, Rice C, Atan D. Intermediate uveitis associated with MS: Diagnosis, clinical features, pathogenic mechanisms, and recommendations for management. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Jan 2021;8(1)doi:10.1212/NXI.0000000000000909
21. Gautam Seth N, Kaur S, Yangzes S, et al. Ophthalmic Complications in Pediatric Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021/11/17 2021;29(7-8):1375-1380. doi:10.1080/09273948.2020.1762897
22. Al-Haddad C, BouGhannam A, Abdul Fattah M, Tamim H, El Moussawi Z, Hamam RN. Patterns of uveitis in children according to age: comparison of visual outcomes and complications in a tertiary center. *BMC Ophthalmol*. Jun 27 2019;19(1):137. doi:10.1186/s12886-019-1139-5
23. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. Feb 2004;31(2):390-2.
24. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol*. Nov-Dec 2001;46(3):195-208. doi:10.1016/s0039-6257(01)00261-2
25. Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. Jun 2016;75(6):958-64. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208491
26. Navallas M, Inarejos Clemente EJ, Iglesias E, Rebollo-Polo M, Anton J, Navarro OM. Connective Tissue Disorders in Childhood: Are They All the Same? *Radiographics*. Jan-Feb 2019;39(1):229-250. doi:10.1148/rg.2019180078
27. Petty RELCBLRMWL. *Cassidy's textbook of pediatric rheumatology*. 2016.
28. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. Jul 2006;65(7):936-41. doi:10.1136/ard.2005.046300
29. Chu XK, Chan CC. Sympathetic ophthalmia: to the twenty-first century and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. Jun 1 2013;3(1):49. doi:10.1186/1869-5760-3-49
30. Leal I, Romão VC, Mano S, et al. A Non-Infectious Uveitis Multidisciplinary Clinic in a Tertiary Referral Center: Clinical Impact and Added Value. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:695-704. doi:10.2147/jmdh.S292981
31. Scottish, Network UNMC. Scottish Uveitis Network and Scottish Paediatric and Adolescent Rheumatology Network Joint Management and Screening Guideline for Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis, Idiopathic Paediatric Uveitis and other rare causes of uveitis in children. 2010;
32. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:41. doi:10.12703/p6-41
33. Quartier P. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Chronic Uveitis: Recent Therapeutic Approaches. *J Clin Med*. Jun 30 2021;10(13)doi:10.3390/jcm10132934
34. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Apr 2019;71(4):482-491. doi:10.1002/acr.23610
35. Maccora I, Fusco E, Marrani E, Ramanan AV, Simonini G. Changing evidence over time: updated meta-analysis regarding anti-TNF efficacy in childhood chronic uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. Feb 1 2021;60(2):568-587. doi:10.1093/rheumatology/keaa595
36. William M, Faez S, Papaliadis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. Dec 2012;2(4):231-3. doi:10.1007/s12348-012-0081-y
37. Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatr Rheumatol Online J*. Aug 21 2021;19(1):132. doi:10.1186/s12969-021-00630-1

38. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, et al. Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience. *Mediators of Inflammation*. 2014/05/28 2014;2014:717598. doi:10.1155/2014/717598
39. Calvo-Río V, Santos-Gomez M, Calvo I, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. Mar 2017;69(3):668-675. doi:10.1002/art.39940
40. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol*. Jun 2012;39(6):1294-5. doi:10.3899/jrheum.120010
41. Tappeiner C, Mesquida M, Adan A, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. Dec 2016;43(12):2183-2188. doi:10.3899/jrheum.160231
42. Wennink RAW, Ayuso VK, de Vries LA, Vastert SJ, de Boer JH. Tocilizumab as an Effective Treatment Option in Children with Refractory Intermediate and Panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. Jan 2 2021;29(1):21-25. doi:10.1080/09273948.2020.1712431
43. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. Mar 2020;2(3):e135-e141. doi:10.1016/s2665-9913(20)30008-4
44. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol*. Nov 2016;43(11):2068-2073. doi:10.3899/jrheum.151389
45. Gaggiano C, Rigante D, Tosi GM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis beyond TNF-alpha inhibition: a narrative review. *Clin Rheumatol*. Feb 2020;39(2):327-337. doi:10.1007/s10067-019-04763-3
46. Galstian L, Zholobova E, I.M.Sechenov. SAT0510 Abatacept in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated with Uveitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3254
47. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. Apr 2015;42(4):706-11. doi:10.3899/jrheum.140410
48. Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol*. Mar 2020;39(3):847-851. doi:10.1007/s10067-019-04875-w
49. Gautam Seth N, Kaur S, Yangzes S, et al. Ophthalmic Complications in Pediatric Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020:1-6. doi:10.1080/09273948.2020.1762897
50. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. Jun 2007;46(6):1015-9. doi:10.1093/rheumatology/kem053
51. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. Aug 1993;92(2):295-6.
52. Leal I, Miranda V, Fonseca C, et al. The 2021 Portuguese Society of Ophthalmology joint guidelines with Paediatric Rheumatology on the screening, monitoring and medical treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *ARP Rheumatol*. Jan-Mar 2022;1(1):49-62. The 2021 Portuguese Society of Ophthalmology joint guidelines with Paediatric Rheumatology on the screening, monitoring and medical treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.
53. Rosenbaum JT, Dick AD. The Eyes Have it: A Rheumatologist's View of Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. Oct 2018;70(10):1533-1543. doi:10.1002/art.40568

